

Identificatie en functionele karakterisatie van causale genetische varianten in patiënten met een onverklaarde bloedingsneiging

Gepubliceerd: 03-07-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het identificeren van nieuwe oorzakelijke varianten die een rol spelen bij onverklaarde bloedingsneigingen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ontrafelen van de genetica van zeldzame bloedingsziekten

Aandoening

- Overige aandoening
- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Zeldzame bloedingsziekten

Aandoening

plaatjesaandoeningen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Radboud BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: genetische analyse, onverklaarde bloedingsneiging, variant analyse, Zeldzame bloedingsziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantonen van genetische varianten die de onverklaarde bloedingsneiging van de patiënt/familie verklaren.

Secundaire uitkomstmaten

- Vaststellen van een causale relatie tussen genetische varianten en specifieke bloedingsfenotypes
- Het verbeteren van de diagnostische opbrengst van exoom sequencing voor patiënten met een onverklaarde bloedingsneiging

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Huidige screening en diagnostische laboratoriumtesten hebben niet genoeg sensitiviteit voor het diagnosticeren van veel hemostatische aandoeningen. Als gevolg hiervan kan een oorzaak van onverklaarde bloedingsneigingen voor veel patiënten niet gevonden worden. Een belangrijke tool in de diagnostische workflow voor patiënten met een onverklaarde bloedingsneiging is het exoomsequenzen (WES), dat gebruikt wordt om genetische varianten die een rol spelen in de hemostase te identificeren. De huidige diagnostische aanpak binnen het Radboudumc voor patiënten met een onverklaard bloedingsfenotype begint met het HEMOS panel, een lijst met 157 genen die een belangrijke rol spelen in trombose en hemostase. Deze HEMOS WES analyse kan gevolgd worden door een open

WES als er geen variant gevonden wordt. Echter is de diagnostische opbrengst van beiden technieken laag in deze patiëntengroep, het HEMOS panel leverde slechts in 17% (20 van de 119) patiënten een causale variant op, voor open exoom was dit 1 van de 40.

In deze studie willen we data van families en patiënten waarbij de diagnostische WES negatief was opnieuw analyseren om zo nieuwe oorzakelijke varianten te vinden. Als er een potentieel causale variant gevonden wordt zal deze verder bestudeerd worden door middel van follow up experimenten in het lab.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van nieuwe oorzakelijke varianten die een rol spelen bij onverklaarde bloedingsneigingen.

Onderzoeksopzet

Verkennde studie op mogelijk oorzakelijke genetische varianten in index patienten met segregatie analyse in familieleden en follow up experimenten op segregerende varianten.

Inschatting van belasting en risico

Kleine risico's en pijn vanwege de bloedafname. De bloedafnames kunnen ook als pijnlijk en onaangenaam ervaren worden.

Kleine kans op nevenbevindingen uit de WES analyse. We verwachten hierbij dat er geen nevenbevindingen gedaan zullen worden, aangezien de WES data al in de diagnostiek geanalyseerd zijn, en hierbij zullen de aanwezige nevenbevindingen al gevonden zijn. Verder zal de data van de aangedane familieleden alleen gebruikt worden om de varianten van de indexpatiënt te filteren, deze data zullen dus niet los geanalyseerd worden en voegen dus geen kans op nevenbevindingen toe. WES data van onaangedane familieleden worden gebruikt om de lijst van potentieel causale varianten in te korten. Er wordt middels een script alleen naar varianten van onaangedane personen gekeken als deze varianten voorkomen bij alle andere (aangedane) familieleden. Vóór deze vergelijking worden momenteel bekende nevenbevindingen uit de lijst van varianten die bij alle aangedane familieleden gevonden zijn geëxcludeerd. Verdere data van onaangedane familieleden worden niet ingezien door een mens. Door deze aanpak is de kans op nevenbevindingen in onaangedane familieleden niet aanwezig.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt heeft eerder een diagnostische WES analyse ondergaan en heeft informed consent gegeven voor open exoom analyse en het delen van data OF patiënt heeft een ernstige bloedingsneiging (ISTH-BAT > 10) zonder (genetische) verklaring en is deel van een familie met minstens 3 familieleden met een verhoogde ISTH-BAT score (mannen ≥ 4 , vrouwen ≥ 6).
 - a. Deelnemer is een familielid van de index patient waarin een mogelijk causale

variant gevonden is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen informed consent gegeven
opt-out van nevenbevindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-09-2024
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2024

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL83645.091.23